

반코마이신과 프로베네시드의 약물동태학적 상호작용

이돈일* · 유재신* · 범진필† · 최준식*

*조선대학교 약학대학
(1996년 12월 10일 접수)

Pharmacokinetic Interaction of Vancomycin and Probenecid in Rabbits

Do Nil Lee*, Jae Sin You*, Jin Pil Burm† and Jun Shik Choi*

College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea
*College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received December 10, 1996)

This study was attempted to investigate the pharmacokinetic interaction of vancomycin (10 mg/kg, i.v.) and probenecid (7.5, 15, and 30 mg/kg, oral) in rabbits. The area under curve (AUC) of plasma vancomycin concentration was significantly increased ($p < 0.01$) in rabbits when the probenecid was coadministered. Volume of distribution (V_d) was significantly decreased ($p < 0.05$) in rabbits coadministered with probenecid (15 and 30 mg/kg) and total body clearance (CL_T) was decreased significantly ($p < 0.05$, $p < 0.01$) in rabbits coadministered with probenecid (7.5, 15 and 30 mg/kg). There was significant correlation between AUC and probenecid dose. From the results of this experiment, it is desirable to adjust dosage regimen of vancomycin for reduction of side or toxic effect when the probenecid is coadministered in clinical practice.

Keywords—Pharmacokinetics, Vancomycin, Probenecid, Interaction, Dosage regimen, Therapeutic drug monitoring.

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽 합성을 저해하여 항균력을 나타내며^{1,2)} *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium* 속 등 그람양성균과 페니실린, 세파로스포린 내성 균주에 대해서도 유효하다.^{1,3-9)} 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료 효과를 높이기 위하여서는 치료적 약물농도검사(therapeutic drug monitoring : TDM)를 통한 투여 계획이 필요하다.

반코마이신의 중요한 독성은 귀 및 신장독성이 있는데, peak농도가 장기간 지속적으로 80-100 mg/L 이상일 때 그리고 trough농도가 10-12 mg/L 이상일 때 나타나기 쉬우며¹⁰⁻¹⁶⁾ 반코마이신 단독 투여보다는 다른 약물과 병용에 의해 나타나기 쉬운 것으로 보고되고 있다.¹⁷⁾

프로베네시드는 신장의 세뇨관의 재흡수를 억제하여 요산 배설작용을 나타내어 항통풍약으로 사용된다. 프

로베네시드는 페니실린, 세파로스포린¹⁸⁾, 메토티렉세이트¹⁹⁾, 리팜피신²⁰⁾ 및 날리딕스신²¹⁾ 등 항생제의 신장 배설을 억제하여 독성을 증가시킬 수 있다.

임상에서 반코마이신은 다른 약물과 병용투여가 불가피할 경우도 있다. 반코마이신과 프로베네시드가 병용투여되는 경우 반코마이신은 안전역이 좁기 때문에 프로베네시드에 의해서 바람직하지 못한 상호작용이 초래될 수도 있다. 본 연구에서는 반코마이신을 프로베네시드와 병용투여 시 토끼에서 반코마이신의 혈장농도, 분포용적, 반감기 및 전신크리어런스 등 약물동태에 미치는 영향을 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

반코마이신은 대웅리리제약 제품을 그리고 프로베네시드는 Sigma제품(Lot26F-0293)을 사용하였다. 시약은 TDX-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

calibrator, 반코마이신 control 및 X-systems dilution buffer는 Abbott Lab.을 사용하였으며 우레탄, carboxymethyl cellulose sodium(CMC), 헤파린 등은 시판 일급시약을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 및 등속주입 펌프(Sage Co., Japen) 등을 사용하였다.

실험 동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 음성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4 ml/kg 피하 주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(22 gauge)을 삽입하여 약 1 ml씩 혈액을 채취하였으며 혈액 응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(100 U/ml)을 채웠다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

약물 투여

토끼 6마리를 1군으로 하여, 반코마이신을 생리식염수 용액으로 희석하여 1%농도로 만들고 10 mg/kg을 약 20초간에 걸쳐 서서히 정맥내투여하였으며, 프로베네시드는 7.5, 15 및 30 mg/kg를 0.2% CMC용액에 잘 혼합하여 각각 반코마이신 투여 30분전에 카테터를 통해 경구투여하였다. 혈액은 5, 10, 15, 30 분, 1, 2, 4 및 8 시간에서 채혈하여 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 취해 분석 시까지 냉동 보관하였다.

반코마이신 분석

혈장중 반코마이신 농도는 TDX-FLX 분석기에서 fluorescence polarization immunoassay방법으로 신속히 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvette를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge시약인 반코마이신 항혈청, 반코마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣은 후 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였으며 Figure 1과 같았다.

반코마이신 동태학 분석

컴파트먼트 모델 의존성 분석—약물동태학 파라메타는 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승 회귀(nonlinear least square regression)분석인 MULTI program으로 분석하였다. 반코마이신의 혈중농도 추이는 2-컴파트먼트 모델에 잘 fitting되었으

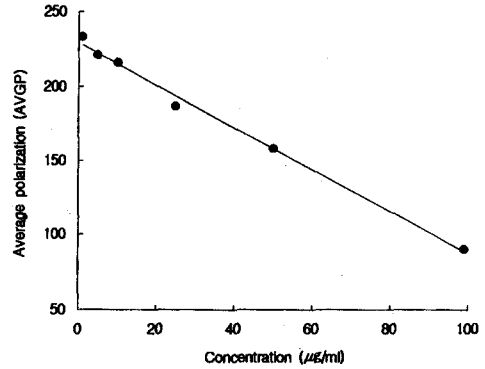


Figure 1—Standard calibration curve of vancomycin in rabbit plasma.

며 다음식으로 약물동태학 파라메타를 구하였다.

$$Cp = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$Vd = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \times \frac{D}{A + B}$$

$$t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$CL_t = D/AUC$$

α : distribution rate constant (hr⁻¹)

β : elimination rate constant (hr⁻¹)

Vd: volumn of distribution at steady-state (ml/kg)

D: dose (µg/kg)

t_{1/2β}: elimination half-life (hr)

AUC: area under the plasma level-time curve (µg/ml · hr)

CL_t: total body clearance (ml/kg)

컴파트먼트 모델 비의존성 분석—컴파트먼트모델 비의존성 분석으로 Lagrange 방법을 사용하여 LAGRAN computer program²²⁾을 이용하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma level-time curve, AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였으며, 소실속도정수 (K_{el})는 배설상의 혈중농도의 회귀 분석에 의해, 반감기(t_{1/2})는 0.693/K_{el}으로 구했다.

통계 처리

각 파라메타의 유의성 검정은 분산분석하여 p값이 0.05보다 적을 때 유의성 있는 것으로 컴퓨터로 처리하였다.

결과 및 고찰

반코마이신의 혈장농도

프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신 혈장농도 자료를 Table I 및 혈장농도곡선을 Figure 1에 나타내었다. 혈장농도 추이는 2-컴파트먼트 모델을 나타내고 있으며, 프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신의 혈장농도가 유의성있게 증가되었다.

반코마이신의 약물동태학 파라메타

컴파트먼트 모델 의존성 분석—프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트

트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 약물동태학 파라메타는 Table II와 같았다. 소실속도정수 (β)값은 반코마이신 단독투여군에서 $0.252 \pm 0.056 \text{ hr}^{-1}$ 이었다. 프로베네시드 7.5, 15 및 30 mg/kg 병용투여로 각각 0.176 ± 0.042 , 0.139 ± 0.025 및 $0.092 \pm 0.0291 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. 분포용적값은 반코마이신 단독투여군에서 각각 $422 \pm 43.2 \text{ ml/kg}$ 에서 프로베네시드 30 mg/kg 병용투여로 $352 \pm 52.4 \text{ ml/kg}$ 로 유의성($p < 0.05$)있게 감소하였다. 전신 클리어런스값은 반코마이신 단독투여군에서 $167 \pm 21.1 \text{ ml/hr/kg}$ 이었으나

Table I—Plasma Concentration Data of Vancomycin ($\mu\text{g/ml}$) in Rabbits with Probenecid Coadministration

Time (hr)	Control	Probenecid coadministration		
		7.5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg
0.125	53.3±10.9	60.3±5.50	65.0±1.00	69.8±7.28
0.167	40.6±3.58	44.5±2.12	50.3±5.13**	54.2±6.92**
0.25	35.0±5.66	42.8±4.49*	45.8±4.92**	47.2±6.28**
0.5	24.6±5.10	31.2±3.49*	34.2±4.58**	37.52±2.11**
1.0	15.5±3.25	20.0±3.06*	22.3±2.94**	24.8±4.29**
2.0	7.07±2.19	9.15±3.66	11.5±2.07**	13.7±3.11**
4.0	2.51±1.06	3.42±1.38	4.30±1.47*	5.21±1.48**
8.0	0.92±0.51	1.55±0.71	2.24±0.59**	3.13±0.82**

Mean values±S.D(n=6) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table II—Compartment Model Dependent Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Rabbits with Probenecid Coadministration

Parameters	Control	Probenecid coadministration		
		7.5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg
$\alpha \text{ (hr}^{-1}\text{)}$	1.46±0.246	1.23±0.218	1.15±0.368	1.04±0.372
$\beta \text{ (hr}^{-1}\text{)}$	0.252±0.056	0.176±0.042*	0.139±0.025*	0.092±0.029**
Vd (ml/kg)	422±43.2	398±41.5	391±38.0	352±52.4*
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.76±0.56	3.94±0.56*	4.97±0.23*	7.53±1.21**
AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$)	59.9±6.11	77.4±8.31**	92.1±.62**	110±28.2**
Fr (%)	100	129±26.3	154±20.5	184±32.1
CL_t (ml/hr/kg)	167±21.1	129±14.2**	109±20.8**	90.9±18.8**

Mean values±S.D(n=6) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Fr : Relative bioavailability to control (%)

Table III—Compartment Model Independent Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Rabbits with Probenecid Coadministration

Parameters	Control	Probenecid coadministration		
		7.5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg
$K_{el} \text{ (hr}^{-1}\text{)}$	0.386±0.052	0.346±0.024	0.314±0.065	0.229±0.042**
Vd (ml/kg)	435±53.2	381±52.8	368±28.8*	358±58.2*
$t_{1/2}$ (hr)	1.80±0.46	2.01±0.62	2.21±0.28*	3.03±0.62**
AUC ($\mu\text{g/ml}$)	50.2±5.28	65.5±9.22**	78.2±8.24**	98.3±12.9**
Fr (%)	100	131±18.8	156±28.6	196±28.2
CL_t (ml)	200±41.1	153±18.4*	127±22.4**	102±23.7**

Mean values±S.D(n=6) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Fr : Relative bioavailability to control (%)

프로베네시드 7.5, 15 및 30 mg/kg 병용투여로 각각 129±14.2, 109±20.8 및 90.9±18.8 ml/hr/kg로 유의성(p<0.01)있게 감소하였다. AUC는 반코마이신 단독투여군에서 59.9±6.11 µg/ml · hr에서 프로베네시드 7.5, 15 및 30 mg/kg 병용투여로 각각 77.4±8.31, 92.1±7.62 및 110±28.2 µg/ml · hr로 유의성(p<0.01)있게 증가하였으며 상대적 생체이용률은 각각 129±26.3, 154±20.5 및 184±32.1%로 증가하였다.

콤파트먼트 모델 비의존성 분석—프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신 혈중농도를 콤파트먼트 모델 비의존성 방법으로 분석한 약물동태학 파라메타는 Table III와 같았다. 소실속도정수값은 반코마이신 단독투여군에서 0.386±0.0523 hr⁻¹이었으나 프로베네시드 30 mg/kg 병용투여시 0.229±0.042 hr⁻¹로 유의성(p<0.01)있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. 분포용적값은 반코마이신 단독투여군에서 435±53.2 ml/kg이었으나 프로베네시드 15 및 30 mg/kg 병용투여시 368±28.8 및 358±58.2 ml/kg로 유의성(p<0.05)있게 감소하였다. 전신 클리어런스값은 반코마이신 단독투여군에서 200±41.1 ml/hr/kg에서 프로베네시드 7.5, 15 및 30 mg/kg 병용투여로 각각 153±18.4, 127±22.4 및 102±23.7 ml/hr/kg로 유의성(p<0.05, p<0.01)있게 감소하였다. AUC값은 반코마이신 단독투여군에서 50.2±5.28 µg/ml · hr이었으나 프로베네시드 7.5, 15 및 30 mg/kg 병용투여시 각각 65.5±9.22, 78.2±8.24 및 98.3±12.9 µg/ml · hr로 유의성(p<0.05, p<0.01)있게 증가하였으며 상대적 생체이용률도 각각 131±18.8, 156±28.6, 196±28.2%로 증가하였다.

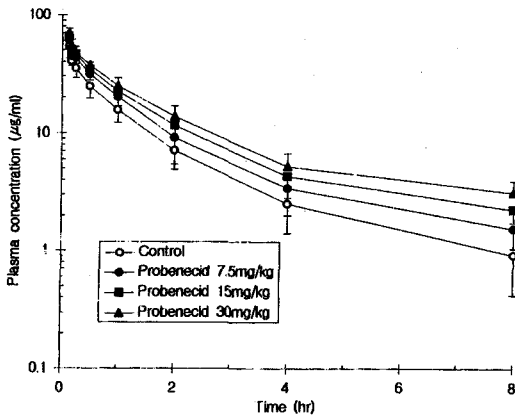


Figure 2—Plasma concentration profiles of vancomycin in rabbits when probenecid was coadministered (n=6).

반코마이신 약물동태학 파라메타와 프로베네시드 투여용량과 상관관계

반코마이신 AUC값과 프로베네시드 투여용량과의 상관관계는 콤파트먼트 모델 의존성 분석에서 $y=1.64x+63.3$ ($r=0.986$), 콤파트먼트 모델 비의존성 분석에서도 $y=1.58x+52.3$ ($r=0.995$)으로 유의성(p=0.005) 있는 직선적 상관관계를 나타냈다(Figure 3). 소실속도정수 (β)값과 프로베네시드 투여용량과의 상관관계는 콤파트먼트 모델 의존성 분석에서 $y=-0.00505x+0.231$ ($r=-0.957$), 콤파트먼트 모델 비의존성 분석에서 $y=-0.00520x+0.387$ ($r=0.998$)으로 유의성(p=0.001) 있는 상관관계를 나타냈다(Figure 4). 분포용적값과 프로베네시드 투여용량과의 상관관계는 콤파트먼트

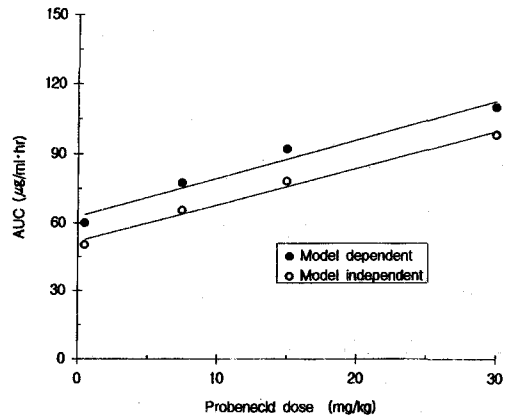


Figure 3—Correlation of probenecid dose and AUC of vancomycin. Model dependent $y=1.64x+63.3$ ($r=0.986$, $p=0.014$). Model independent $y=1.58x+52.3$ ($r=0.995$, $p=0.005$)

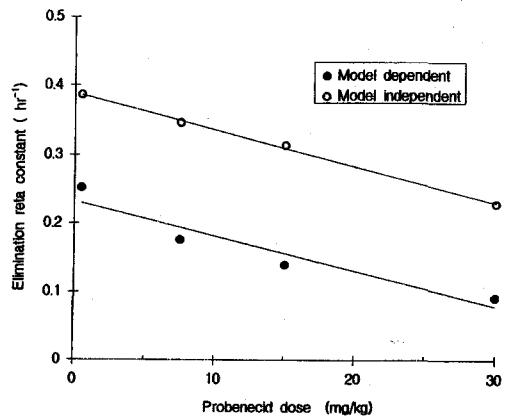


Figure 4—Correlation of probenecid dose and elimination rate constant of vancomycin. Model dependent $y=-0.00505x+0.231$ ($r=0.957$, $p=0.043$). Model independent $y=-0.00520x+0.387$ ($r=0.998$, $p=0.001$)

트 모델 의존성 분석에서 $y = -2.24x + 420$ ($r = -0.989$)으로 유의성 ($p = 0.010$) 있는 상관관계를 나타내었으나, 콤팩트먼트 모델 비의존성 분석에서는 유의성 있는 상관관계를 나타내지 않았다.

프로베네시드는 원위세뇨관에서 요산의 재흡수를 억제하여 통풍치료작용을 나타낸다. 또한 프로베네시드는 원위세뇨관에서 유기산성약물의 분비를 억제한다. 즉 페니실린, 설핀피라존²³⁾, 인도메타신²⁴⁾, 푸로세마이드²⁵⁾ 및 항생제¹⁸⁻²¹⁾의 배설을 억제하는데 이는 세뇨관과 세뇨관 세포의 효소경로에서 상경적으로 작용하기 때문으로 알려져 있다. 프로베네시드와 병용투여시 반코마이신의 혈중농도의 증가도 세뇨관에서 분비를 억제하여 전신클리어란스가 감소되었으며 또한 분포용적의 감소에 기인한 것으로 생각된다. 프로베네시드 투여용량과 반코마이신의 혈중농도곡선하면적값과는 유의성 있는 상관관계를 나타내므로 프로베네시드 투여용량에 따라 반코마이신의 투여약물량을 조절하여 부작용 없이 안전하고 효율적으로 치료할 수 있다고 사료된다. 정상 신기능을 가진 환자의 반코마이신의 반감기는 2-, 3-콤팩트먼트 모델에서 각각 0.6-3.6 hr, 2.6-9.1 hr이며, 분포용적은 2-, 3-콤팩트먼트에서 각각 200-600 ml/kg, 160 ml/kg로 보고되고 있다.²⁶⁻³¹⁾ 반코마이신은 24시간 내에 투여량의 대부분이 노로 배설되므로³²⁻³⁶⁾ 신장 배설에 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 주의 깊은 TDM이 요구되며, 약물소실도 고려하여 약물의 투여계획을 세워야 할 것으로 사료된다.

결 론

반코마이신 (10 mg/kg, i.v)과 프로베네시드 (7.5, 15, 30 mg/kg, oral)를 병용투여한 토끼에서 약물 동태학적 상호작용의 결과는 다음과 같다.

1. 프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신의 혈장농도는 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가되었다.
2. 프로베네시드와 병용투여한 토끼에서 반코마이신은 혈중농도곡선하면적의 증가와 더불어 상대적 생체 이용률이 유의성 ($p < 0.01$) 있게 증가되었다.
3. 이러한 사실은 프로베네시드에 의해 반코마이신의 전신클리어란스 및 분포용적이 각각 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 감소된 것에 기인된 것으로 사료된다.
4. 반코마이신의 혈중농도 곡선하면적값과 프로베네시드 투여용량과는 유의성 있는 상관관계를 나타냈다.

이상의 결과에서 반코마이신과 프로베네시드가 병용투여 될 경우에는 반코마이신의 부작용 및 중독작용 등이 초래될 가능성이 있으므로 프로베네시드 투여용량에 따라 반코마이신 용량의 조절 및 TDM이 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

문 헌

- 1) Watanakunakorn, C. : The Antibacterial action of vancomycin., *Rev. Infect. Dis.*, **3**(supply), 210-219 (1981).
- 2) Pfeiffer, R.R. : Structural features of vancomycin., *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 205-209 (1981).
- 3) Watanakunakorn, C. : Mode of action and in vitro activity of vancomycin., *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**(supply D), 7-18 (1984).
- 4) Kirby, W.M.M. et al. : Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections., *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**(supply D), 73-78 (1984).
- 5) Sorrell, T.C. et al. : Vancomycin therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus., *Ann. Intern. Med.*, **97**, 344-350 (1982).
- 6) Levine D.P. et al. : Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center., *Ann. Intern. Med.*, **97**, 330-338 (1982).
- 7) Craven, D.E. et al. : Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant staphylococcus aureus : comparison with β -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive staphylococcus aureus., *J. Infect. Dis.*, **147**, 137-143 (1983).
- 8) Klastersky, J. et al. : Vancomycin therapy of oxacillin-resistant staphylococcus epidermidis infections., *J. Antimicrob. Chemother.*, **11**, 361-367 (1983).
- 9) Watanakunakorn, C. : Treatment of infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus., *Ann. Intern. Med.*, **97**, 376-378 (1982).
- 10) Brater, D.C. et al. : Vancomycin elimination in patients with burn injury., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 631 (1986).
- 11) Guraud, J.J. et al. : Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients., *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**(supply), 53-61 (1984).

- 12) Bailie, G.R., Neal, D. : Vancomycin ototoxicity and nephro-toxicity a review., *Med. Tox.*, **3**, 376-382 (1988).
- 13) Mellor, J.A. et al. : Vancomycin ototoxicity in patients with normal renal function., *Br. J. Audiology*, **18**, 179-187 (1984).
- 14) Brummett, R.E. : Effects of antibiotic-diuretic interaction in the guinea pig model of ototoxicity., *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 216-223 (1981).
- 15) Farber, B.F., Moellering, R.C. : Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 138-141 (1983).
- 16) Cimino, M.A., Rotstein, C., Slaughter, R.L., et al. : Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy., *Am. J. Med.*, **83**, 1091-1077 (1987).
- 17) Downs, N.J., Neihart, R.E., Dolezal, J.M., et al. : Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use., *Arch. Intern. Med.*, **149**, 1777-1781 (1989).
- 18) Griffith, R.S. : Effect of probenecid on the blood levels and urinary excretion of cefamandole., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**, 809-817 (1977).
- 19) Howell, S.B. : Effect of probenecid on cerebrospinal fluid methotrexate kinetics., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 641-654 (1979).
- 20) Alleen, R.J. and Ellard, G.W. : Probenecid and rifampicin serum levels., *Lancet*, **2**, 1309-1315 (1975).
- 21) Rowe, J.W. : Severe metabolic acidosis associated with nalidixic acid overdose., *Ann. Intern. Med.*, **19**, 2805-2815 (1976).
- 22) Rocci, M.L. and Jusko, W.J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis., *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203-209 (1983).
- 23) Perel, J.M., Dayton, P.G., Snell, M.M. and Yu, A.G. : Studies of interactions among drugs in man at the renal level : Probenecid and sulfapyrazone., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10**, 834-840 (1969).
- 24) Skeith, M.D., Simkin, P.A. and Healey, L.A. : The renal excretion of indomethacin and its inhibition by probenecid., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**, 89-93 (1968).
- 25) Honari, J. : Effect of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395-404 (1977).
- 26) Marzke, G.R. et al. : Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433-437 (1984).
- 27) Rotschafer, J.C. et al. : Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **22**, 391-394 (1982).
- 28) Rodvold, K.A. et al. : Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function., *Antimicrobial Agents Chemother.*, **22**, 391-394 (1988).
- 29) Comstock, T.J. et al. : Multicompartment vancomycin (V) kinetics in patients with end-stage renal disease(ESRD)., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 172-182 (1988).
- 30) Tan, C.C. et al. : Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure., *Ther. Drug Monit.*, **12**, 29-38 (1990).
- 31) Healy, D.P. et al. : Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 393-407 (1987).
- 32) Golper, T.A. et al. : Vancomycin pharmacokinetic renal handling and nonrenal clearance in normal human subjects., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 565-575 (1988).
- 33) Cunha, B.A., Ristuccia, A.M. : Clinical usefulness of vancomycin., *Clin. Pharm.*, **2**, 417-424 (1983).
- 34) Glicklich, D., Figura, I. : Vancomycin and cardiac arrest., *Ann. Intern. Med.*, **101**, 880-892 (1984).
- 35) Healy, D.P., Sahai, J.V., Fuller, S.H., et al. : Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome" : Comparison of 1 and 2 hour infusions., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 550-554 (1990).
- 36) Rybak, M.J. et al. : Vancomycin Pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers., *Antimicrobial Agents Chemother.*, **34**, 792-804 (1990).